



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ



ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΕΡΓΑΣΙΑ 9ου ΕΞΑΜΗΝΟΥ ΓΙΑ ΤΟ ΜΑΘΗΜΑ

**‘ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ’**

## ***Proteomics and Genomics for Drug Discovery / Personalized Medicine***

ΕΠΙΜΕΛΗΤΕΣ: ΚΑΤΡΑΝΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ (Α.Μ. 02111675 )  
ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ (Α.Μ. 02112634)

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΛΕΩΝΙΔΑΣ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΑΡΑΔΟΣΗΣ: 19/02/2014

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

I. Εξατομικευμένη ιατρική (Εισαγωγή) .....	σελ. 3
II. Καινοτομία στην φαρμακοβιομηχανία.....	σελ. 5
III. Μοριακή διάγνωση θα καθορίσει την πρόγνωση και τη Θεραπεία.....	σελ. 7
IV. Καινοτομία στη φροντίδα των ασθενών.....	σελ. 8
V. Εξατομικευμένη ιατρική: αυτό συμβαίνει τώρα.....	σελ. 10
VI. Προκλήσεις για την υλοποίηση της υπόσχεσης της εξατομικευμένης ιατρικής.....	σελ. 11
VII. Ένα όραμα για την άσκηση της ιατρικής στον 21ο αιώνα.....	σελ. 12
VIII. Περίληψη εξατομικευμένης ιατρικής.....	σελ. 13
IX. Γονιδιωματική (Genomics) –Πρωτεωμική (Proteomics) Εισαγωγή.....	σελ. 13
X. Διαφορά μεταξύ Γονιδιωματική και Πρωτεομικής.....	σελ. 15
XI. Ο ρόλος της Γονιδιωματικής στην ανάπτυξη φαρμάκων.....	σελ. 16
XII. Γονιδιωματική και αναγνώριση στόχου.....	σελ. 18
XIII. Ο ρόλος της Πρωτεομικής στην ανάπτυξη φαρμάκων.....	σελ. 21
XIV. Γονιδιωματική και πρωτεωμική είναι συνεργική.....	σελ. 22
XV. Συμπεράσματα.....	σελ. 24
XVI. Βιβλιογραφία.....	σελ. 25

## Εξατομικευμένη ιατρική

### Εισαγωγή

Οι απαιτήσεις στους οργανισμούς που ασχολούνται με την ανακάλυψη φαρμάκων έχουν αυξηθεί δραματικά τα τελευταία χρόνια, εν μέρει λόγω της ανάγκης για τον εντοπισμό νέων στόχων που θα είναι τόσο σχετικοί με τη νόσο αλλά και με την χημική τιθάσευση της νόσου. Αυτό οδηγεί σε μια βιομηχανική προσέγγιση της παραδοσιακής βιολογίας και χημείας, εμπνευσμένη εν μέρει από την επανάσταση στους τομείς της **γονιδιωματικής** και της **πρωτεϊνωματικής** οι οποίες με τη σειρά τους οδήγησαν στο να μπούνε τα θεμέλια και να αρχίσει να αναπτύσσεται η **εξατομικευμένη ιατρική**.

Οι εξελίξεις στην έρευνα του ανθρώπινου γονιδιώματος ανοίγουν την πόρτα σε ένα νέο πρότυπο για την άσκηση της ιατρικής που υπόσχεται να μεταμορφώσει την υγειονομική περίθαλψη. Η εξατομικευμένη ιατρική, η χρήση του δείκτη υποβοηθούμενης διάγνωσης και στοχευμένες θεραπείες που προέρχονται από το μοριακό προφίλ ενός ατόμου, θα επηρεάσουν τον τρόπο που τα φάρμακα αναπτύσσονται και ασκείται η ιατρική. Γνώση της μοριακής βάσης της νόσου θα οδηγήσει σε νέα αναγνώριση στόχου, τοξικογονιδιωμικούς δείκτες και βελτιωμένη επιλογή των ασθενών της κλινικής δοκιμής, οι οποίοι θα αλλάξουν ριζικά την φαρμακευτική βιομηχανία. Η παραδοσιακή γραμμική διαδικασία της ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκων θα πρέπει να αντικατασταθεί από μια ολοκληρωμένη και ευρετική προσέγγιση (Σχ. 1 και 2). Επιπλέον, στη φροντίδα των ασθενών θα γίνει επανάσταση μέσω της χρήσης των νέων μοριακών προδιάθεσεων, διαλογής, διαγνωστικής, προγνωστικής, φαρμακογονιδιωμικών δεικτών και δεικτών παρακολούθησης. Παρά το γεγονός ότι θα πρέπει να πληρούνται πολλές προκλήσεις για να γίνει η εξατομικευμένη ιατρική πραγματικότητα, με το χρόνο η προσέγγιση αυτή θα αντικαταστήσει την παραδοσιακή πρακτική της δοκιμής και λάθους της ιατρικής.

Η μεταγονιδιωματική εποχή έχει αρχίσει, και με αυτό η υπόσχεση της προσαρμογής της άσκησης της ιατρικής στο άτομο. Αυτό το αναδυόμενο πεδίο της εξατομικευμένης ιατρικής περιλαμβάνει τη χρήση των αλγορίθμων κινδύνου, τη μοριακή διαγνωστική, στοχευμένες θεραπείες και τη φαρμακογονιδιωματική για τη βελτίωση της υγειονομικής περίθαλψης. Η εξατομικευμένη ιατρική θα αποτελέσει το σύνδεσμο μεταξύ του μοριακού και κλινικού προφίλ ενός ατόμου, επιτρέποντας στους γιατρούς να κάνουν τις σωστές αποφάσεις περίθαλψης ασθενών και επιτρέποντας στους ασθενείς την ευκαιρία να προβαίνουν σε ενημερωμένες αποφάσεις και να προγραμματίζουν τον τρόπο ζωής τους για τη μελλοντική ευημερία τους. Η μοριακή διαγνωστική, με τη χρήση των βιολογικών δεικτών με βάση το DNA, πρωτεΐνη ή mRNA για να προβλέψει τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου ή το μοριακό φαινότυπο ενός υπάρχοντος, θα αλλάξει τον τρόπο που καθορίζουμε σήμερα τη νόσο. Ανάλυση του γονιδιώματος των ασθενειών με ομοιογενείς κλινικά φαινότυπους θα παρουσιάσει διακριτές μοριακές οντότητες οι οποίες απαιτούν διαφορετικές στρατηγικές θεραπείας για τα βέλτιστα αποτελέσματα. Κλινικές ασθένειες όπως τις ξέρουμε σήμερα, θα αντικατασταθούν από μοριακές ταξινομήσεις. Θεραπείες που θα απευθύνονται στην πρωταρχική αιτία της ασθένειας θα αντικαταστήσουν εκείνες που απλά θεραπεύουν τα συμπτώματα της νόσου. Τέλος, ένα φαρμακογονιδιωματικό τεστ που θα προβλέπει την ανταπόκριση στην θεραπεία που βασίζεται στο γονιδιωματικό προφίλ του ασθενούς θα συνοδεύει πολλά φάρμακα. Η εξατομικευμένη ιατρική θα περιλαμβάνει ριζικές

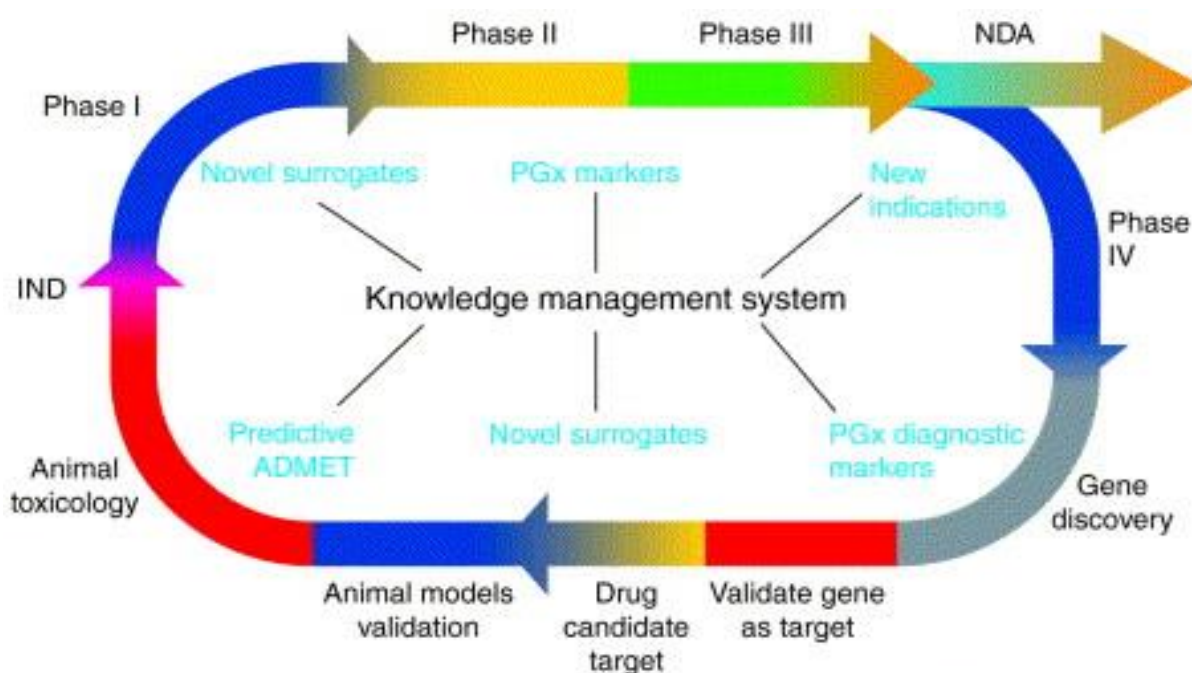
αλλαγές στη φαρμακευτική βιομηχανία και την ιατρική πρακτική και είναι πιθανό να επηρεάσει πολλές πτυχές της κοινωνίας. Το πιο σημαντικό είναι ότι τα άτομα των οποίων η υγεία είναι σε κίνδυνο θα ωφεληθούν σημαντικά.

Σχ.1



TRENDS in Biotechnology

Παραδοσιακή ανακάλυψη φαρμάκων - μια γραμμική διαδικασία. Η ιστορική διαδικασία της ανακάλυψης φαρμάκων είναι γραμμική, με ελάχιστες ευκαιρίες για ανατροφοδότηση ή βελτίωση των ανάντη συνιστώσες της διαδικασίας από την κατάντη αποτελέσματα. Συντομογραφίες: FDA, Food and Drug Administration? HTS, υψηλής απόδοσης ελέγχου.



TRENDS in Biotechnology

ΣΧ. 2.

Μελλοντικές ανακαλύψεις φαρμάκων - μια ολοκληρωμένη διαδικασία. Γενετικές πληροφορίες και δείκτες αναδυόμενων σε κάθε στάδιο της διαδικασίας ανακάλυψης θα χρησιμοποιηθούν ως εργαλεία ανάντη και κατάντη, με αποτέλεσμα καλύτερα φαρμακευτικά προϊόντα και εξατομικευμένα προϊόντα ιατρικής. Μια αποθήκη γνώσης θα αποθηκεύσει πληροφορίες που επιτρέπουν τη συνέχιση της διαδικασίας και βελτιώσεις του προϊόντος. Συντομογραφίες: ADMET, απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση και τοξικότητα. IND, δοκιμαζόμενο νέο φάρμακο. NDA, εφαρμογή νέου φαρμάκου. PgX, φαρμακογονιδιωματική.

## Καινοτομία στην φαρμακοβιομηχανία

Η γνώση της μοριακής βάσης της νόσου έχει ήδη θέσει σε μετασχηματισμό τη φαρμακευτική ανάπτυξη. Η ανακάλυψη και ανάπτυξη φαρμάκων ήταν ανέκαθεν μια γραμμική διαδικασία ( Εικ. 1 ) με μικρή ανατροφοδότηση από μεταγενέστερα στάδια της κλινικής ανάπτυξης για τη συνολική διαδικασία. Η υιοθέτηση της **εξατομικευμένης** στρατηγικής για την ιατρική στην ανακάλυψη και ανάπτυξη φαρμάκων απαιτεί μια παραδειγματική στροφή από μια γραμμική διαδικασία σε μια ολοκληρωμένη και ευρετική. Αυτή η νέα προσέγγιση θα περιλαμβάνει μια σειρά από βρόχους αποτελέσματα της έρευνας. Τα πρώιμα στάδια της ανακάλυψης, συμπεριλαμβανομένης της επιλογής και την επικύρωση των φαρμακευτικών στόχων, τη διαλογή μικρών μορίων και τη χημεία, και την προκλινική αξιολόγηση των ενώσεων, θα συνδεθούν με μεταγενέστερα στάδια της κλινικής ανάπτυξης. Μοριακά, φαρμακολογικά και κλινικά δεδομένα ασθενών θα πρέπει να λαμβάνονται σε διάφορες φάσεις και να ενσωματώνονται σε ένα «σύστημα διαχείρισης γνώσης» που θα χρησιμοποιηθεί για τη διευκόλυνση του ορθολογικού σχεδιασμού των φαρμάκων γύρω από μοριακές ασθένειες.

Οι **γονιδιωματικές** τεχνολογίες έχουν ήδη επικρατήσει και επηρεάζουν τη φαρμακευτική βιομηχανία. Αλληλουχία υψηλής απόδοσης και μεταγραφικό προφίλ έχουν εφαρμοστεί σε κυτταρικά και ζωικά μοντέλα της νόσου ή απευθείας σε ανθρώπινους ιστούς για τον ταχύ εντοπισμό γονιδίων στόχων που κινούν τη διαδικασία ανακάλυψης φαρμάκων. Βιοπληροφορική, **πρωτεωμική** και ζωικά μοντέλα χρησιμοποιούνται για να αξιολογηθούν περαιτέρω τα γονίδια ως στόχοι πριν προβεί σε υψηλής απόδοσης έλεγχο των τεράστιων βιβλιοθηκών ενώσεων για την ανάπτυξη φαρμάκων μικρών μορίων. Ο αντίκτυπος της γονιδιωματικής στην ανάπτυξη φαρμάκων είναι ήδη ορατός: η Millennium Pharmaceuticals (Cambridge, MA) και η Bayer AG (Leverkeusen, Γερμανία), ανακοίνωσαν αυτό που πιστεύεται ότι είναι το πρώτο υποψήφιο μικρό μοριακό φάρμακο που ανακαλύφθηκε κατά στόχου γονιδιωματικού προερχόμενου στον τομέα του καρκίνου . Στο εγγύς μέλλον, μια πλημμύρα των νέων φαρμακευτικών θεραπειών που θα στοχεύουν στη μοριακή βάση της νόσου θα είναι διαθέσιμα.

**Γονιδιωματικές** τεχνολογίες που εφαρμόζονται για τη στόχευση αναγνώρισης μπορούν να προσδιορίσουν ταυτόχρονα γονίδια τα οποία συν-ρυθμίζονται με στόχους φαρμάκων. Μαζί στόχοι και συν-ρυθμιζόμενα γονίδια θα μπορούσαν να είναι πιθανά υποκατάστατα βιοδεικτών για χρήση σε προκλινικές και κλινικές μελέτες, ένα παράδειγμα ενσωμάτωσης πρώιμου και όψιμου σταδίου της ανακάλυψης και της ανάπτυξης φαρμάκων. Ιδανικό υποκατάστατο δεικτών περιλαμβάνουν πρωτεΐνες της κυτταρικής επιφάνειας και πρωτεΐνες που εκκρίνονται , οι οποίες είναι επιδεκτικές σε ευαισθησία μάζας-φασματοσκοπίας ή στην ανίχνευση αντισωμάτων στο αίμα. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τη λεπτίνη, ένας ρυθμιστής του σωματικού λίπους ανακαλύφθηκε χρησιμοποιώντας γονιδιωματικές τεχνολογίες , δεν έχει μόνο αποδειχθεί ότι είναι ένα πολύτιμο φάρμακο στόχος, αλλά τα επίπεδα της λεπτίνης στο αίμα μπορεί να είναι χρήσιμα ως δείκτης παρακολούθησης του φαρμάκου που σχετίζεται με την αύξηση του σωματικού βάρους ή ως απόκριση σε θεραπεία αυξητικής ορμόνης σε παιδιά .

Λίγο πιο κάτω από την διαδικασία ανακάλυψης, **τοξικογονιδιωματικοί** δείκτες πρόβλεψης για ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADRs) θα μπορούσαν να επηρεάσουν την επιλογή και τη βελτιστοποίηση των "ηγετικών" ενώσεων πριν από ανθρώπινες μελέτες. Αναλυτικά εργαλεία μικροσυστοιχιών για να καθορίσουν το μοριακό προφίλ που προβλέπουν ADRS σε ανθρώπους ερευνώνται

χρησιμοποιώντας υπάρχοντα φάρμακα που είναι γνωστό ότι παράγουν αδικαιολόγητη ηπατοτοξικότητα, νεφροτοξικότητα, καρδιοτοξικότητα ή καταστολή του μυελού των οστών. Εταιρείες όπως Affymetrix (Santa Clara, CA), GeneLogic (Gaithersburg, MD) και Curagen (New Haven, CT) αναπτύσσουν δοκιμασίες που βασίζονται στην έκφραση του γονιδίου που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο προκλινικών ενώσεων για τη ροπή τους να επάγουν ADR, στηρίζονται σε αυτές τις μελέτες. Η προγνωστική τοξικογονιδιωματική διαλογή των προκλινικών ενώσεων θα πρέπει να γίνει ρουτίνα σε προκλινική ανάπτυξη φαρμάκων, όπως είναι σήμερα για να εξετάσει τη σύνδεση μεταξύ μιας ένωσης και του HERG (human ether-που σχετίζονται με α-GoGo) διαύλου καλίου. Ένα τεστ που προβλέπει αν η ένωση θα παράγει παράταση των ηλεκτροκαρδιογραφικών QT διαστημάτων, και, ενδεχομένως, του αιφνίδιου θανάτου σε ασθενείς.

Φαρμακοδυναμικοί και φαρμακογονιδιωματικοί δείκτες πρόβλεψης της τοξικότητας του φαρμάκου στον άνθρωπο μπορούν να εισαχθούν στη Φάση I, II ή III των κλινικών δοκιμών, όπου, κατ'αρχήν, την επιλογή ή / και διαστρωμάτωση των ασθενών στα πλαίσια των σπουδών μπορούν να καθοδηγηθούν με βάση τους δείκτες συσχετισμού για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Πρόσφατες μελέτες της ανθρώπινης γενετικής παραλλαγής στο κυτόχρωμα P450 (CYP) ένζυμο που είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνο για το μεταβολισμό του φαρμάκου, για παράδειγμα, έχουν δείξει ότι με τη χρήση μεμονωμένων γενετικών παραλλαγών σε αυτούς τους "τόπους" για την επιλογή ασθενών για κλινικές δοκιμές θα μπορούσαν να μειώσουν ADRS κατά 10% -20%. Η φαρμακογονιδιωματική θα είναι ένα σημαντικό συστατικό της εξατομικευμένης ιατρικής και αυτή έχει ήδη υιοθετηθεί από τις φαρμακευτικές εταιρείες ως μέσο βελτίωσης της αποτελεσματικότητας στη διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων. Η απόκριση ενός ατόμου σε ένα φάρμακο είναι συνδυασμός και γενετικών και μη γενετικών παραγόντων. Γενετικές παραλλαγές στο ίδιο φάρμακο στόχο, τα γονίδια οδού της νόσου ή ένζυμα που μεταβολίζουν το φάρμακο, θα μπορούσαν όλα να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου ή της τοξικότητάς του. Η φαρμακευτική βιομηχανία έχει αναγνωρίσει την ανάγκη για εργαλεία που επιτρέπουν τη φαρμακογονιδιωματική έρευνα. Το 1999, δέκα εταιρείες και το Wellcome Trust σχημάτισαν κοινοπραξία για να ανακαλύψει και να χαρτογραφήσει τον πιο κοινό τύπος γενετικής ποικιλομορφίας, πολυμορφισμούς μονών νουκλεοτιδίων (SNPs). Μέχρι σήμερα περισσότερα από 800 000 SNPs έχουν κατατεθεί σε δημόσια βάση δεδομένων της SNP κοινοπραξίας (<http://www.snp.cshl.org>). Ένας υψηλής ανάλυσης SNP χάρτης θα επισπεύσει την ταυτοποίηση των γονιδίων για πολύπλοκες ασθένειες, όπως το άσθμα, σακχαρώδη διαβήτη, αθηροσκλήρωση και ψυχιατρικές διαταραχές. Η βάση δεδομένων SNP θα είναι επίσης ένα εργαλείο για τις φαρμακογονιδιωματικές έρευνες κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης. Σήμερα, πολλές φαρμακευτικές εταιρείες σχεδιάζουν τις κλινικές δοκιμές τους για να καταστεί δυνατή η ρουτίνα συλλογής και αποθήκευσης του DNA και άλλων βιολογικών δειγμάτων που θα χρησιμοποιηθούν σε μελλοντικές μελέτες φαρμακογονιδιωματικών σπουδών.

Προσεκτική βιολογική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης, όχι μόνο θα οδηγήσει σε φαρμακογονιδιωματικούς δείκτες που θα συνοδεύουν το φάρμακο στην αγορά, αλλά, επίσης, θα παρέχει ευκαιρίες για την εφαρμογή ανθρωπίνων βιολογικών πληροφοριών σε προηγούμενες φάσεις της ανακάλυψης και της ανάπτυξης. Το μοριακό προφίλ των ασθενών που εντοπίστηκαν στη φάση I και II των κλινικών μελετών με πιθανότητες μη ανταπόκρισης (που ενδεχομένως υποδηλώνουν πολύπλοκη μοριακή ταξινόμηση της νόσου υπό θεραπεία) μπορεί να

αποτελέσει μια ευκαιρία για τις φαρμακευτικές εταιρείες για την έναρξη προγραμμάτων ανακάλυψης. Νέες θεραπείες θα μπορούσαν να αναπτυχθούν γύρω από την ειδική μοριακή υποκατηγορία των μη ανταποκρινόμενων της νόσου. Η εξατομικευμένη στρατηγική του φάρμακου για την ανακάλυψη και ανάπτυξη φαρμάκων θα πρέπει να δώσει ένα φάσμα νέων δυνατοτήτων προϊόντος για τη φαρμακευτική βιομηχανία. Η διαγνωστική αξιολόγηση των κινδύνων και των εργαλείων παρακολούθησης ασθενειών που προσδιορίζουν με ακρίβεια το βάρος της νόσου σε ασθενείς, θα είναι ένα άμεσο αποτέλεσμα της έρευνας κατά την πρώιμη διαδικασία ανακάλυψης. Φαρμακογονιδιωματικοί δείκτες της αποτελεσματικότητας και των παρενεργειών θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με συγκεκριμένα φάρμακα για τη στόχευση της φαρμακευτικής θεραπείας σε εκείνους τους ασθενείς οι οποίοι θα έχουν μια βέλτιστη απόκριση. Η επιχειρηματική λογική για στοχευμένες θεραπείες, που κάποιοι ισχυρίζονται ότι θα μειώσει το μερίδιο αγοράς, είναι ότι τα προϊόντα αυτά θα επεκτείνουν τελικά την αγορά με την πρόσληψη των ασθενών από τις λιγότερο αποτελεσματικές θεραπείες ή με τον προσδιορισμό των λιγότερο συμπτωματικών ατόμων που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την προφυλακτική θεραπεία.

Τα κλινικά στάδια της ανάπτυξης φαρμάκων δίνουν την ευκαιρία να συλλέξουμε από τον ασθενή κλινικά δεδομένα, απεικόνιση και *in vitro* δεδομένα μοριακής ανταπόκρισης ταυτόχρονα. Ακαδημαϊκά ιατρικά κέντρα και οργανισμοί με κλινικές έρευνες διεξάγουν κλινικές δοκιμές έχοντας στο μυαλό τους το μέλλον της έρευνας. Η αρχειοθέτηση βιολογικών δειγμάτων μαζί με τους παραδοσιακούς κλινικούς συμπαράγοντες γίνεται ρουτίνα. Ορισμένα κέντρα συμμετέχουν επίσης ενεργά στην έρευνα φαρμακογονιδιωματικών δεικτών. Στο εγγύς μέλλον, οι κλινικές δοκιμές θα μπορούσαν να διεξάγονται σε εξειδικευμένες μονάδες όπου λεπτομερή κλινικά, βιολογικά και γονιδιωματικά δεδομένα θα συλλέγονται και θα ενσωματώνονται. Προφίλ γονιδιώματος και πρωτεώματος μαζί με τις βάσεις δεδομένων βιολογικής οδού, απεικόνισης και κλινικών δεδομένων για κάθε ασθενή θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση απόκρισης της νόσου και του φαρμάκου ενός ατόμου. Η κατανόηση της βιολογίας της ασθένειας και της δράσης του φαρμάκου που αποκτήθηκε από αυτά τα εξελιγμένα νέα πρότυπα θα επιταχύνει δραματικά την υλοποίηση της πραγματικά εξατομικευμένης ιατρικής ( Πλαίσιο 1 ).

#### **Πλαίσιο 1. Πλεονεκτήματα εξατομικευμένης ιατρικής για τη φαρμακευτική βιομηχανία**

- Η αύξηση της αποτελεσματικότητας και η μείωση του κόστους ανακάλυψης του στόχου “ ηγετη (ένωση) ”
- Μειωμένα χρονοδιαγράμματα και κόστος των κλινικών δοκιμών
- Ανάδειξη νέων γονιδιακών στόχων για την ανακάλυψη φαρμάκων
- Η διαφοροποίηση των προϊόντων στην αγορά

#### **Μοριακή διάγνωση θα καθορίσει την πρόγνωση και τη θεραπεία**

Η εξατομικευμένη ιατρική έχει τις ρίζες της στην υπόθεση ότι οι ασθένειες είναι ετερογενείς. Η νόσος του κάθε ατόμου μπορεί να είναι μοναδική και ως εκ τούτου, το εν λόγω πρόσωπο πρέπει να αντιμετωπίζεται ως μεμονωμένο. Με την περιορισμένη κατανόηση της μοριακής βάσης των ασθενειών, βασιστήκαμε σε μη ειδικές κλινικές ενδείξεις. Καθώς τα γονιδιωματικά εργαλεία θα είναι αιχμής, έτσι θα είναι και η

ικανότητά μας να τεμαχίσουμε τη νόσο στα συστατικά της. Κλινικοί φαινότυποι που θεωρούνταν ότι είναι μία ασθένεια θα υποταξινομούνται από μια νέα γονιδιωματική ταξινόμια. Πρόσφατες ανακαλύψεις της μοριακής παθολογίας του καρκίνου κατέδειξαν σημαντικές κλινικές διαφορές στα πρότυπα της γονιδιακής έκφρασης από μια ποικιλία όγκων, συμπεριλαμβανομένων των λευχαιμιών και του καρκίνου του μαστού. Σε καρδιαγγειακή νόσο, η γενετική ετερογένεια έχει ταυτοποιηθεί στο σύνδρομο μακρού QT, μια διαταραχή της εκπόλωσης, όπου οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλουν από μη ορατά σημάδια σε αιφνίδιο θάνατο. Η αιτιολογία του συνδρόμου μακρού QT αποδίδεται σε μεταλλάξεις σε ένα από τουλάχιστον τέσσερα διαφορετικά κανάλια ιόντων (HERG, KVLQT1, SCN5A ή KCNE1). Η κλινική πορεία της νόσου, το επίπεδο της επιθετικής θεραπείας και η επιλογή της θεραπείας ( $\text{Na}^+$  αποκλειστή διαύλου έναντι  $\text{K}^+$  αποκλειστή διαύλου έναντι βήτα αποκλειστή) προσδιορίζονται πλέον από τη γενετική αιτιολογία του συνδρόμου.

Η οικογενής υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι ένα άλλο παράδειγμα μιας γενετικά ετερογενούς νόσου με κλινικό φαινότυπο της κοιλιακής υπερτροφίας. Η οικογενής μυοκαρδιοπάθεια αποτελείται από περισσότερες από 80 διαφορετικές μεταλλάξεις, που κάθε μια επηρεάζει την έκφραση πρωτεΐνης ενός καρδιακού μυός σαρκομερίου. Μεταλλάξεις και ειδική πρόγνωση έχουν εδραιώσει ποιος χρειάζεται πιο συχνή κλινική παρακολούθηση, θεραπευτική παρέμβαση και οικογενειακή παρακολούθηση. Καθώς προσδιορίζεται η υποκείμενη μοριακή αρχιτεκτονική των άλλων ασθενειών, η ιατρική πρακτική θα είναι προσαρμοσμένη για την ορθή διάγνωση και τη θεραπεία τους.

### **Καινοτομία στη φροντίδα των ασθενών**

Ο απώτερος στόχος της εξατομικευμένης ιατρικής είναι να καθορίσει τη νόσο σε μοριακό επίπεδο, έτσι ώστε τα προληπτικά μέσα και θεραπευτικά μέσα να μπορούν να απευθύνονται στο σωστό πληθυσμό των ανθρώπων, ενώ εξακολουθούν να είναι καλά (Πλαίσιο 2). Η εφαρμογή των νέων τεχνολογιών και η ενσωμάτωση των δεδομένων από κάθε άτομο ξεχωριστά θα οδηγήσει σε ένα νέο πρότυπο για τη φροντίδα των ασθενών που θα προκύψουν από τις στρατηγικές που χρησιμοποιούνται στη φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη - ένα παράδειγμα που θα επιτρέψει, για πρώτη φορά τους γιατρούς να λάβουν μια παγκόσμια μοριακή άποψη της νόσου σε κάθε ασθενή. Κατά τη διάρκεια μιας χρόνιας ασθένειας, η οποία είναι κλινικά πρόδρομη πολύ, οι στρατηγικές έρευνας και ανάπτυξης προϊόντων για την εξατομικευμένη ιατρική στοχεύουν να επηρεάσουν την πορεία της νόσου σε έξι βασικά σημεία (Σχήμα. 2). Γενετικές παραλλαγές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουν την προδιάθεση ενός ατόμου για τη μελλοντική ανάπτυξη της νόσου. Γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με αυξημένο ή μειωμένο κίνδυνο της νόσου θα είναι η βάση του γονότυπου-ακριβής σύστασης της θεραπείας. Τα άτομα που θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο της νόσου μπορούν να απευθύνονται για προληπτική θεραπεία ή αλλαγές στον τρόπο ζωής τους. Οι προληπτικές θεραπείες έχουν αγκαλιαστεί πλήρως από την ιατρική κοινότητα, όπως αποδεικνύεται από τη χρήση των εκλεκτικών ρυθμιστών υποδοχέων οιστρογόνων για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο καρκίνου του μαστού και την οστεοπόρωση, καθώς και η χρήση των στατινών σε ασθενείς με κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου της στεφανιαίας αρτηρίας. Τα άτομα υψηλού



κινδύνου πρέπει να ελέγχονται σε τακτά χρονικά διαστήματα για την προκλινική ανίχνευση της νόσου. Το μοριακό ισοδύναμο της μέτρησης Παπανικολάου, μαστογραφίας ή αρτηριακής πίεσης θα καθορίσει ακριβέστερα την προδιάθεση για την ανάπτυξη της ασθένειας. Σε ασθενείς με συμπτωματική ή προκλινική ασθένεια, η μοριακή διάγνωση βασιζόμενη σε γονιδιακή ή πρωτεϊνική έκφραση θα μπορούσε να διαφοροποιήσει ποικίλες ασθένειες με παρόμοιους κλινικούς φαινότυπους. Ένα σύνολο διαφορετικών μοριακών δεικτών θα μπορούσε να καθορίσει την πρόγνωση (η κλίση της καμπύλης), διακρίνοντας εκείνα τα άτομα με μια επιθετική μορφή και την ταχεία εξέλιξη της νόσου από τα άτομα με πιο αργή εξέλιξη της νόσου, εφαρμόζοντας την ανάλογη θεραπεία. Στην επιλογή μιας θεραπείας, η απόφαση καθοδηγείται από μοριακούς δείκτες (φαρμακογονιδιωματική) που συσχετίζονται με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των συγκεκριμένων ενώσεων. Τέλος, η παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου μετά τη θεραπεία θα χρησιμοποιήσει πολλούς από τους μοριακούς δείκτες που αναπτύχθηκαν για τη διαλογή και τη διάγνωση.

## Πλαίσιο 2. Εξατομικευμένη ιατρική: οφέλη για τους κλινικά ασθενείς

Μεγαλύτερη πιθανότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα με ένα φάρμακο

Χαμηλή πιθανότητα δυσάρεστων παρενεργειών

Προληπτικές στρατηγικές

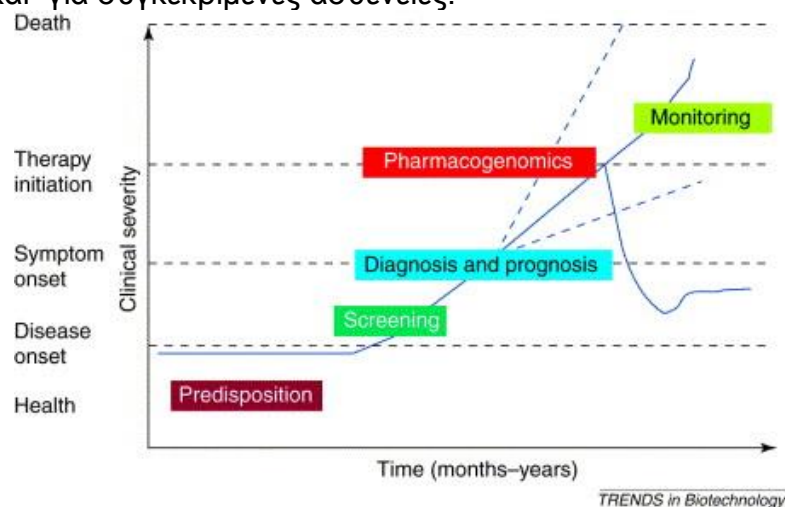
Εστιασμένη θεραπεία

Μειωμένο κόστος

Καλύτερη υγεία και καλύτερη υγειονομική περίθαλψη

### ΣΧ. 2

Δυνατότητες έρευνας, παρέμβασης και εξατομικευμένης ιατρικής στα στάδια μιας υποθετικής νόσου. Οι έξι περιοχές όπου εξατομικευμένες στρατηγικές για το φάρμακο θα ωφεληθούν το άτομο είναι :προδιάθεση, έλεγχος, διάγνωση, πρόγνωση, φαρμακογονιδιωματικής και παρακολούθηση. Σε κάθε στάδιο οι τύποι δεικτών και οι εμπορικές εφαρμογές τους θα διαφέρουν, όπως και για συγκεκριμένες ασθένειες.



## Εξατομικευμένη ιατρική: αυτό συμβαίνει τώρα

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει σημαντική προόδος στην τεχνολογία και την ανάπτυξη της γονιδιωματικής πληροφορίας, ως υποπροϊόν του προγράμματος του ανθρώπινου γονιδιώματος. Ως αποτέλεσμα, νέοι και καινοτόμοι δείκτες της νόσου αποκαλύπτονται με πρωτοφανή ρυθμό. Στο επίπεδο του DNA, περισσότερες από 350 γενετικές εξετάσεις είναι σήμερα διαθέσιμες ( <http://www.genetests.org> ). Αν και τα περισσότερα τέστ είναι για σπάνιες, μονογονιδιακές διαταραχές, μερικά γίνονται διαθέσιμα για πιο κοινές, πολύπλοκες ασθένειες. Τα παραδείγματα περιλαμβάνουν τη δοκιμή APOE μεταξύ των ασθενών με άνοια στη διαφορική διάγνωση της νόσου του Alzheimer, και του παράγοντα V Leiden δοκιμών για προδιάθεση για φλεβική θρόμβωση. Οι πρόοδοι στις τεχνολογίες ανακάλυψης SNP παρέχουν ευκαιρίες για μεγάλης κλίμακας μελέτες υποψηφίων γονιδίων. Πράγματι, μελέτες σύνδεσης σε ολόκληρο το γονιδίωμα είναι υπό μελέτη για την εύρεση δεικτών γενετικής προδιάθεσης για κοινές, σύνθετες ασθένειες. Τα επόμενα τρία έως πέντε χρόνια θα δούμε μια έκρηξη των νέων πληροφοριών σε αυτόν τον τομέα και την ανάπτυξη νέων τεστ πρόβλεψης για πολύπλοκες ασθένειες.

Προσδιορισμός του RNA και δεικτών πρωτεϊνών για τον έλεγχο, τη διάγνωση, την πρόγνωση και παρακολούθηση είναι επίσης σε εξέλιξη, η οποία διευκολύνεται χάρη στις προόδους στην ανάλυση προφίλ και στην πρωτεωμική. Οι βασικές μέθοδοι έρευνας που χρησιμοποιούνται στην ανακάλυψη αυτών των δεικτών απαιτούν πρόσβαση σε σχετικούς ιστούς της νόσου. Επειδή τα δείγματα όγκων είναι συνήθως από βιοψία ή έχουν αφαιρεθεί, η πρώτη περιοχή της νόσου που πιθανόν να επωφεληθεί από τις τεχνολογίες αυτές είναι ο καρκίνος. Προόδους στην ικανότητά μας να ταξινομήσουμε τη νόσο απεικονίζονται καλύτερα στο έργο του Golub. Αυτή η εργασία ορόσημο απεικονίζει πώς προφίλ γονιδιακής έκφρασης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση δύο συναφών τύπων καρκίνου. Έκφραση μοτίβων 50 γονιδίων προσδιορίστηκαν για την ακριβή διάκριση μεταξύ οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ALL) και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML). Παρόμοιες προσεγγίσεις έχουν ληφθεί για τον εντοπισμό υποψήφιων προγνωστικών δεικτών για το μελάνωμα. Clark και Bittner χρησιμοποίησαν προφίλ μετεγγραφής για να συγκρίνουν μεταστατικές με μη μεταστατικές ανθρώπινες κυτταρικές γραμμές μελανώματος. Ως αποτέλεσμα, εντόπισαν αρκετά γονίδια τα οποία είναι επιλεκτικά άναρχα στις μεταστατικές γραμμές που θα μπορούσαν να έχουν χρήση στη θεραπεία του ασθενούς.

Η αναγνώριση ότι η μετα-μεταγραφική τροποποίηση των πρωτεϊνών μπορεί να είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της νόσου είναι ένας παράγοντας που οδηγεί στην χρήση των τεχνολογιών της πρωτεωμικής για την ανακάλυψη μοριακών δεικτών της νόσου. Οι τεχνολογίες αυτές περιλαμβάνουν την παραδοσιακή 2D ηλεκτροφόρηση γέλης σε συνδυασμό με πιο προηγμένες μεθόδους φασματομετρίας μάζας. Πρωτεωμική ανάλυση θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην ιατρική μικροβιολογία στην οποία μπορεί να μελετηθεί το σύνολο πρωτεώματος ενός οργανισμού ή σε νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα ή διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος στα πλούσια σε πρωτεΐνες ρευστά στο σημείο της βλάβης, όπως αρθρικού συνδέσμου και το εγκεφαλονωτιαίο ρευστό, αντίστοιχα, που είναι διαθέσιμες για ανάλυση. Υπερκείμενη κυτταρική γραμμή ή μοσχεύματα από ιστούς όγκων έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί σε πειράματα έκφρασης χαρακτηριστικών μεγάλης κλίμακας για τον εντοπισμό καρκινικών δεικτών. Με τη μέθοδο PAGE έγινε σύγκριση του πρωτεώματος καθαρισμένου φυσιολογικού ανθρώπινου αυλού (από το οποίο προέρχονται οι περισσότεροι καρκίνοι του μαστού) με εκείνη των

μυοεπιθηλιακών κυττάρων του μαστού. Ανίχνευσαν 170 πρωτεΐνες που διέφεραν μεταξύ των δύο τύπων κυττάρων. Αυτά τα πειράματα θα μπορούσαν να ρίξουν φως πάνω στην διαδικασία της ανάπτυξης του καρκίνου και, τελικά, να βρει χρήση ως διάγνωση του καρκίνου ή ως δείκτες παρακολούθησης.

Τα φαρμακογονιδιωματικά τεστ βρίσκουν το δρόμο τους στην πράξη σε διάφορους τομείς της νόσου. Τέστ γονοτυπικής αντοχής των απομονώσεων του HIV έχει αποδεδειγμένη κλινική χρησιμότητα και παρέχει έναν τρόπο για να βοηθήσει στη θεραπευτική διαδικασία λήψης αποφάσεων σε ασθενείς των οποίων τα επίπεδα του RNA του HIV αυξάνονται. Επιπλέον, δοκιμασίες είναι διαθέσιμες για την ανίχνευση του υποδοχέα ή αντίγραφα του γονιδίου HER2 αλληλουχίας πρωτεΐνης HER2 για να προσδιοριστεί η επιλογή για θεραπεία με Herceptin ή αδριαμυκίνη, αντίστοιχα, σε ασθενείς με καρκίνο μαστού με θετικούς λεμφαδένες. Η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA ΗΠΑ) έδωσε την έγκρισή της στον φαρμακογονιδιωματικό HER2 δείκτη που συνδέεται με το Herceptin και αποτελεί σημαντικό προηγούμενο για τη ρυθμιστική έγκριση στα προϊόντα της εξατομικευμένης ιατρικής.

### **Προκλήσεις για την υλοποίηση της υπόσχεσης της εξατομικευμένης ιατρικής**

Παρά την επίτευξη πλήρους αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος, υπάρχουν πολλές προκλήσεις για την υλοποίηση της εξατομικευμένης ιατρικής ( Πλαίσιο 3 ). Ο εντοπισμός γενετικών παραλλαγών που είναι δείκτες της νόσου ή της ανταπόκρισης του φαρμάκου απαιτεί “κοσκίνισμα” μέσω αρκετών εκατομμυρίων SNPs στο ανθρώπινο γονιδίωμα για να βρεθούν εκείνα που συμβάλλουν στην ασθένεια και στη συνέχεια να αποδείξουν ότι οι SNPs είναι κλινικά έγκυροι δείκτες και είναι χρήσιμοι για τη διαχείριση των ασθενών. Για να αποκαλύψει τις παραλλαγές του DNA που προβλέπουν κοινές, πολύπλοκες ασθένειες που προκύπτουν από το συνδυασμό των γονιδίων και των περιβαλλοντικών παραγόντων θα απαιτήσει :οικονομικά αποδοτική, υψηλής απόδοσης γονοτυπική, μεγάλους καλά σεσημασμένους πληθυσμούς ασθενών, εξελιγμένες υπολογιστικές μεθόδους και λεπτομερή κατανόηση του βιολογικού μονοπατιού της ασθένειας. Η αποκάλυψη δεικτών mRNA και πρωτεϊνών για χρήση σε έλεγχο, διάγνωση, πρόγνωση και την παρακολούθηση της νόσου θα έχει τις δικές τις προκλήσεις. Η πρόσβαση σε βέλτιστους σχετικούς ιστούς μπορεί να μην είναι δυνατή για πολλές ασθένειες. Πρωτεωμικές τεχνολογίες χρειάζονται περαιτέρω ανάπτυξη, όπως και οι υπολογιστικές προσεγγίσεις για την ανάλυση τεράστιων ποσοτήτων δεδομένων προφίλ γονιδίων και πρωτεϊνών. Για να πραγματοποιήσουμε το όραμα της εξατομικευμένης ιατρικής, η ατζέντα για την ιατρική και φαρμακευτική έρευνα πρέπει να περιλαμβάνει τη συναρμολόγηση και ενοποίηση δεδομένων από πολλές πηγές και από μεγάλο αριθμό ασθενών. Οι κλινικές έρευνες πρέπει να ενσωματώσουν τεχνολογίες γονοτυπικού μοριακού προφίλ, μαζί με παραδοσιακή συλλογή κλινικών δεδομένων και πρέπει να δημιουργήσει, όπου είναι δυνατόν ένα αποθετήριο των δειγμάτων των ασθενών.

### **Πλαίσιο 3. Προκλήσεις για την υλοποίηση της υπόσχεσης της εξατομικευμένης ιατρικής**

#### **Ανακάλυψη δείκτη με βάση SNP ή DNA**

Η πρόσβαση σε πληθυσμούς ασθενών

Κόστος Genotyping

Υπολογιστικές μεθοδολογίες

### **Ανακάλυψη δείκτη mRNA και πρωτεΐνης**

Η πρόσβαση σε κλινικά δείγματα ιστού

Η τεχνολογική ανάπτυξη (πρωτεομική)

Υπολογιστικές μεθοδολογίες

### **Χρησιμοποίηση Δείκτη στην πράξη**

Δοκιμασία πλατφόρμα ανάπτυξης

Δεδομένων μεγάλης κλίμακας και η διαχείριση της γνώσης

Ηθικές, νομικές και κοινωνικές πτυχές

Ιατρός και εκπαίδευση των ασθενών

Νέοι μοριακοί δείκτες ενδέχεται να αντιμετωπίσουν πολλά εμπόδια, πριν να μπορέσουν να εφαρμοστούν στη φροντίδα των ασθενών. Τα θέματα που κυμαίνονται από τη ρύθμιση εθνικών οργανισμών φαρμάκων και την αποδοχή αυτών των νέων δεικτών, την ανάπτυξη πλατφόρμων δοκιμασίας, την επίλυση των ζητημάτων γύρω από τις ηθικές, νομικές και κοινωνικές επιπτώσεις της απόκτησης εξαιρετικά ευαίσθητων γενετικών πληροφοριών. Πρώτιστος μεταξύ αυτών είναι η εκπαίδευση και η συμμετοχή των γιατρών και των ασθενών στην παραδειγματική στροφή προς τον στόχο. Αν κατάλληλα συστήματα διαχείρισης ασθενών, ολοκληρωμένες βάσεις δεδομένων, εκπαιδευτικά εργαλεία και γενετική συμβουλευτική δεν είναι στη θέση τους, τότε θα είναι δύσκολο να συνειδητοποιήσουμε τα σημαντικά οφέλη που προβλέπεται από αυτή την προσέγγιση. Ευτυχώς, έχουμε ήδη μάθει πολύτιμα μαθήματα από παρελθούσες προσπάθειες για την εφαρμογή του γενετικού ελέγχου για την δρεπανοκυτταρική αναιμία, και από πιο πρόσφατες προσπάθειες για την εξέταση των μεταλλάξεων BRCA1 σε οικογένειες με καρκίνο του μαστού. Οι ηθικές, νομικές και κοινωνικές συνέπειες (ELSI) της ανθρώπινης γενετικής έρευνας αποτελούν το αντικείμενο ενός προγράμματος χρηματοδοτούμενο από την κυβέρνηση των ΗΠΑ (<http://www.nhgri.nih.gov/ELSI/>). Η κυβέρνηση των ΗΠΑ διαδραματίζει ενεργό ρόλο στην δημόσια ευαισθητοποίηση του κόσμου για τις γενετικές πληροφορίες, και μεταξύ άλλων, την κατάρτιση νομοθεσίας για την προστασία των ασθενών από τις διακρίσεις από τους εργοδότες και ασφαλιστικές εταιρείες .

### **Ένα όραμα για την άσκηση της ιατρικής στον 21ο αιώνα**

Κατά την επόμενη δεκαετία, η ιατρική περίθαλψη θα υποστεί επαναστατικές αλλαγές. Η ιατρική πρακτική δεν θα περιορίζεται στην εμπειρική παρέκταση της φροντίδας του ασθενούς από τα γενικευμένα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών. Η παραδοσιακή ιατρική πρακτική, η οποία βασίζεται στη δοκιμή και λάθους, οδηγεί σε υπερθεραπεία και υποθεραπεία ,πολλαπλές επισκέψεις και στην ανάγκη για παρακολούθηση των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Περισσότεροι από 100 000 θάνατοι ετησίως αποδίδονται σε ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου . Μια εξατομικευμένη προσέγγιση προσαρμοσμένης φροντίδας για κάθε άτομο με βάση τη

συγκεκριμένη, μοριακή νόσο τους θα γίνει το πρότυπο της περίθαλψης. Στην πρότυπη επίσκεψη, ο γιατρός θα εξετάζει το γενετικό προφίλ του ασθενούς (αποθηκευμένη σε CD-ROM ή παρόμοιο), τον τρόπο ζωής, και τα αποτελέσματα από αντικειμενικό μοριακό έλεγχο και τις δοκιμές παρακολούθησης. Αλγόριθμοι, που θα προέρχονται από προηγούμενες ερευνητικές προσπάθειες, θα χρησιμοποιηθούν για να υπολογιστεί η πιθανότητα ένας ασθενής να αναπτύξει μια σειρά από χρόνιες ασθένειες. Το επίκεντρο της ιατρικής στην παρούσα συγκυρία θα είναι εντελώς προληπτικό. Αλλαγές στον τρόπο ζωής και χρήση της προφυλακτικής θεραπείας θα πρέπει να συνιστώνται με βάση το τι είναι καλύτερο για αυτόν τον ασθενή για την αποφυγή της χρόνιας ασθένειας από την οποία θα μπορούσε να είναι ευπρόσβλητος. Το «ιατρείο» του μέλλοντος θα μπορούσε να είναι εικονικό. Επισκέψεις στο ιατρείο του Διαδικτύου θα μπορούσε να αντικαταστήσει κάποια την άμεση επαφή ασθενή-γιατρού. Οι ασθενείς θα έχουν περισσότερες γνώσεις για τα δικά τους προφίλ υγείας και για τους κινδύνους και θα τους καθιστούσε πιο ενεργούς στην κατεύθυνση της υγειονομικής τους περίθαλψης.

### **Περίληψη εξατομικευμένης ιατρικής**

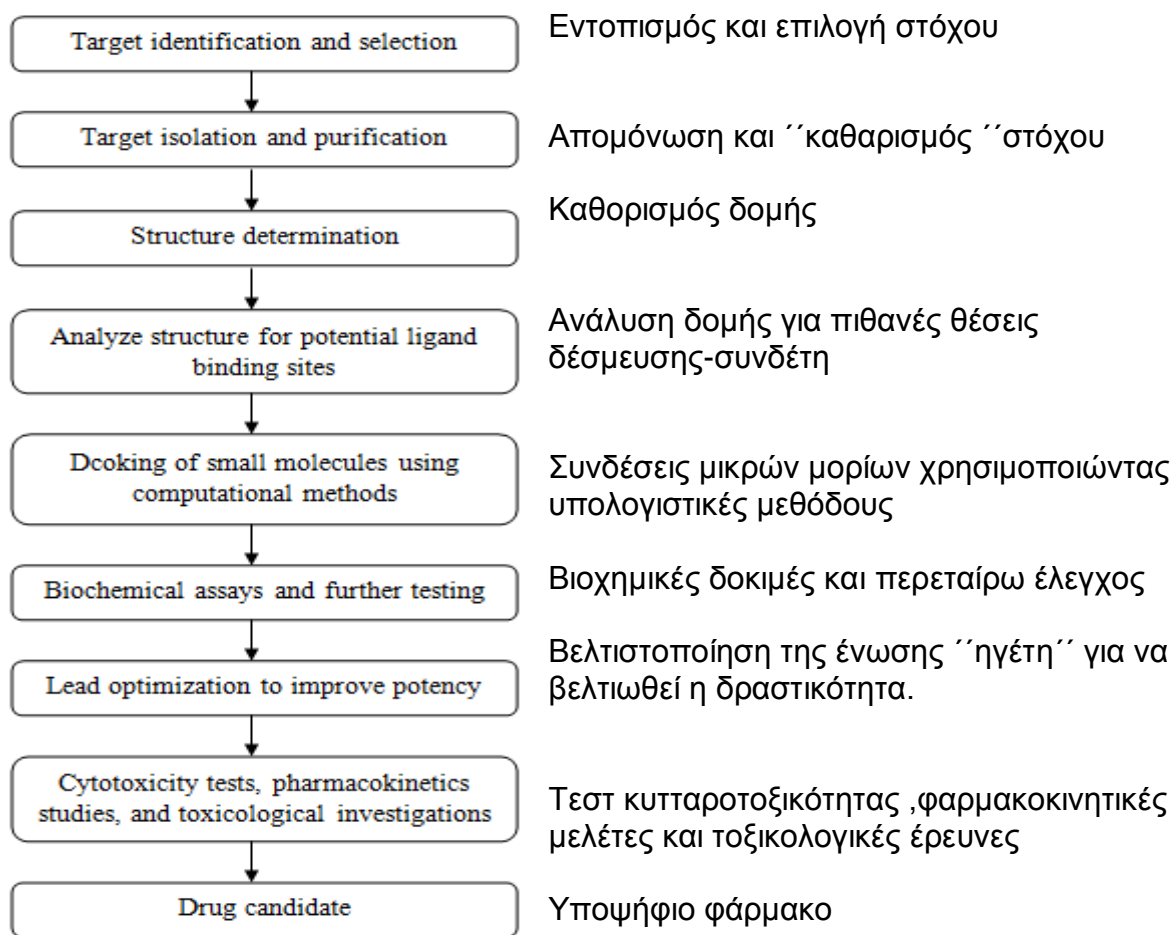
Η εξατομικευμένη ιατρική υπόσχεται να προσφέρει τη σωστή θεραπεία για τον σωστό ασθενή, τη σωστή στιγμή. Αν και η υπόσχεση μπορεί να φαίνεται πολύ μακριά, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η παραδοσιακή πρακτική της δοκιμής και λάθους της ιατρικής εγκαταλείπεται και υπάρχει στροφή στην πιο ακριβή διάγνωση και θεραπεία με την υποβοήθηση των δεικτών. Για τον ασθενή, τα οφέλη είναι σαφή: ασφαλέστερη και πιο αποτελεσματική θεραπεία της νόσου. Για τη βιομηχανία φαίνεται να υπάρχει ένα εξίσου επιθυμητό αποτέλεσμα αυτής της προσέγγισης: αυξημένη αποτελεσματικότητα, την παραγωγικότητα και τις καλύτερες σειρές προϊόντων. Η κοινωνία στο σύνολό της, θα συνειδητοποιήσει επίσης ένα πλεονέκτημα: πιο εστιασμένη εφαρμογή των πολύτιμων πόρων της υγειονομικής περίθαλψης σε όσους έχουν ανάγκη. Η υλοποίηση της εξατομικευμένης ιατρικής δεν είναι χωρίς προκλήσεις, αλλά πολλά από αυτά τα προβλήματα αντιμετωπίζονται. Με την ενθάρρυνση του δημόσιου διάλογου και της συζήτησης, αναμένουμε ότι θα υπάρχει συνεχής πρόοδος προς τα εμπρός. Τέλος, όπως κάνουμε όλο και περισσότερο από το βάρος της δικής μας υγείας και της ευημερίας, εκπαιδευτικά φόρουμ πρέπει να αναπτυχθούν για τους ασθενείς και τους ιατρούς για να κατανοήσουν την πολύπλοκη φύση της γονιδιωματικής πληροφορίας που χρησιμοποιείται για τη λήψη αποφάσεων. Τότε θα έχουμε εκπληρώσει πραγματικά την υπόσχεση του μέλλοντος.

### **Γονιδιωματική (Genomics) –Πρωτεωμική (Proteomics)**

#### **Εισαγωγή**

Η διαδικασία της ανακάλυψης φαρμάκων είναι αρκετά περίπλοκη, με την ενσωμάτωση πολλών κλάδων, συμπεριλαμβανομένης της δομικής βιολογίας, της μεταβολισμικής, της πρωτεωμικής, και της επιστήμης των υπολογιστών, για να αναφέρουμε μόνο μερικά. Η διαδικασία της ανακάλυψης του φαρμάκου

περιλαμβάνει τον εντοπισμό των υποψηφίων, τη σύνθεση, το χαρακτηρισμό, τη διαλογή, και προσδιορισμό της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Η διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων πριν από τις κλινικές δοκιμές αρχίζει, όταν μία ένωση έχει δείξει την αξία της στις ανωτέρω δοκιμές. Η διαδικασία είναι γενικά αρκετά κουραστική και δαπανηρή. Η ιστορία της ανάπτυξης του φαρμάκου κατά τον τελευταίο αιώνα ήταν η συσσώρευση της γνώσης και των τεχνικών που παρέχουν μια σταδιακά όλο και πιο λεπτομερή κατανόηση τόσο του στόχου όσο και της ένωσης για να γίνει ένα φάρμακο. Οι στόχοι είναι συνήθως πρωτεΐνες, είτε αυτές που παρουσιάζονται στο ανθρώπινο σώμα από εξωτερικούς παράγοντες, όπως οι ιοί και άλλα παθογόνα. Η κύρια δυσκολία που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές του φαρμάκου είναι η κατανόηση των πολύπλοκων χημικών οδών που συμμετέχουν στην διαδικασία της ασθένειας, προκειμένου να βρουν την πιο κατάλληλη παρέμβαση στο σημείο αυτό, και στη συνέχεια να ανακαλύψουν ή να σχεδιάσουν μια ένωση η οποία τροποποιεί την χημική διαδικασία σε εκείνο το σημείο. Εκτός από τις προόδους στην τεχνολογία και στην κατανόηση των βιολογικών συστημάτων, η ανακάλυψη φαρμάκων εξακολουθεί να είναι μια μακρά διαδικασία, με χαμηλό ποσοστό νέων θεραπευτικών ανακαλύψεων. Πληροφορίες για το ανθρώπινο γονιδίωμα, της αλληλουχίας του και τι κωδικοποιεί έχει περιγραφεί ως μια πιθανή απροσδόκητη επιτυχία για την ανακάλυψη φαρμάκων, που υπόσχεται να εξαλείψει ουσιαστικά το σημείο συμφόρησης σε θεραπευτικούς στόχους που είναι ένας περιοριστικός παράγοντας για το ρυθμό της θεραπευτικής ανακάλυψης. Ωστόσο, τα στοιχεία δείχνουν ότι «νέοι στόχοι» σε αντίθεση με «καθορισμένους στόχους» σε γενικές γραμμές είναι πιο επιρρεπείς στην αποτυχία του έργου αναζήτησής τους. Αυτά τα δεδομένα παρέχουν ενδείξεις ότι σκέψεις υπάρχουν στη φαρμακευτική βιομηχανία και αυτή η τάση που άρχισε από τα τέλη του εικοστού πρώτου αιώνα και συνεχίζεται μέχρι σήμερα βρίσκει όλο και περισσότερο της αποδοχής για την επιλογή στόχων μεταξύ των πολυεθνικών φαρμακευτικών εταιρειών. Η διαδικασία με την οποία ένα νέο φάρμακο έρχεται στο στάδιο της “αγοράς” είναι γνωστή και ως “ανάπτυξη της αλυσίδας ή αγωγού”, και αποτελείται από έναν αριθμό διακριτών σταδίων. Υπάρχουν διάφορες εκτιμήσεις του κόστους κάθε σταδίου της. Η διεργασία ανακάλυψης φαρμάκων περιλαμβάνει διάφορα βήματα τα οποία έχουν ως ακολούθως:



## ΣΧ. 1 :Βήματα της διαδικασίας ανακάλυψης φαρμάκων

Γονιδιωματική είναι μια επιστήμη που μελετά τη δομή και τη λειτουργία του γονιδιώματος και, ειδικότερα, τα γονίδια. Ένα γονίδιο είναι μια ολοκληρωμένη πληροφορία ενός οργανισμού. Το γονίδιο είναι η συλλογή των πληροφοριών που ένας οργανισμός μπορεί να περάσει στους απογόνους του πριν τη γέννηση.

Εν τω μεταξύ, πρωτεωμική είναι ουσιαστικά η ανάλυση των πρωτεϊνών και μέχρι πρόσφατα, θα μπορούσε να περιγραφεί ως μια ευρεία κατάταξή τους σε ένα σύνολο τεχνολογικών και βιοπληροφοριακών πλατφόρμων που αποσκοπούν στην ολοκληρωμένη μοριακή περιγραφή της πραγματικής πρωτεΐνης από ένα δεδομένο δείγμα. Επί του παρόντος, κατά κανόνα συνδέονται με τη συστημική βιολογία.

### Διαφορά μεταξύ Γονιδιωματικής και Πρωτεωμικής

Σε αντίθεση με το γονίδιο, το οποίο είναι σχετικά στατικό, το πρωτέωμα δεν είναι στατικό αλλάζει συνεχώς απαντώντας σε δεκάδες χιλιάδες ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια σήματα του περιβάλλοντος. Το πρωτέωμα ποικίλλει σε σχέση με διάφορους παράγοντες όπως η υγεία ή η ασθένεια, η φύση του κάθε ιστού, το στάδιο της ανάπτυξης των κυττάρων, και τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών θεραπειών. Ως τέτοιο, το πρωτέωμα συχνά ορίζεται ως «οι πρωτεΐνες που υπάρχουν σε ένα δείγμα (ιστού, οργανισμού και κυτταροκαλλιέργειας) σε ένα ορισμένο σημείο στο χρόνο».

Η πρωτεωμική τρέχει παράλληλα με τη γονιδιωματική με πολλούς τρόπους: Η γονιδιωματική ξεκινά με το γονίδιο και κάνει εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τα προϊόντα της (πρωτεΐνες), ενώ η πρωτεομική αρχίζει με τη λειτουργικά τροποποιημένη πρωτεΐνη και εργάζεται προς τα πίσω στο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της.

Ο προσδιορισμός της αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος έχει αυξημένο ενδιαφέρον στην πρωτεωμική γιατί ενώ πληροφορίες για την αλληλουχία του DNA παρέχουν ένα στατικό στιγμιότυπο των διαφόρων τρόπων με τους οποίους το κύτταρο μπορεί να χρησιμοποιήσει τις πρωτεΐνες του, η διάρκεια ζωής του κυττάρου είναι μια δυναμική διαδικασία. Αυτά τα νέα στοιχεία αύξησαν το ενδιαφέρον για την πρωτεωμική στον τομέα της επιστήμης, της ιατρικής, και κυρίως στον τομέα των φαρμακευτικών προϊόντων .

### **Ο ρόλος της Γονιδιωματικής στην ανάπτυξη φαρμάκων**

Η ανάπτυξη φαρμάκων ορίζεται σε πολλές φαρμακευτικές εταιρείες, όπως η διαδικασία της λήψης ενός νέου χημικού ``ηγέτη`` μέσω των σταδίων στην ανάγκη να επιτραπεί να μπορεί να δοκιμαστεί σε κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους. Η μοριακή γενετική έφτασε την ανθρώπινη γενετική περίπου το 1976, όταν τα πρώτα ανθρώπινα γονίδια κλωνοποιήθηκαν .Ο όρος genomics περιγράφει με πειθαρσία , σε ότι αφορά την γενετική , την πλήρη μελέτη των γονιδίων (γονιδίωμα) των οργανισμών. Το πεδίο περιλαμβάνει τις προσπάθειες για τον προσδιορισμό ολόκληρης της αλληλουχίας DNA των οργανισμών, συγκεκριμένης κλίμακας γενετική χαρτογράφηση, μελέτες διαγονιδιακών φαινομένων, όπως η terosis, epistasis, πλειοτροπία και

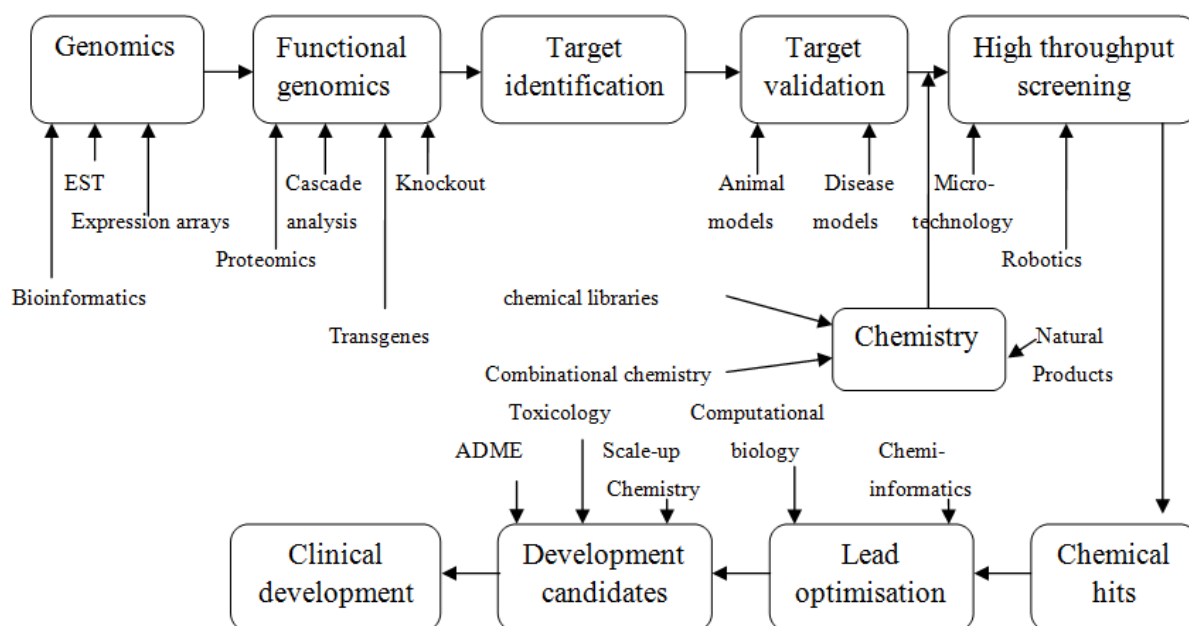
άλλες αλληλεπιδράσεις εντός του γονιδιώματος. Ο ορισμός της γονιδιωματικής δεν περιλαμβάνει τη διερεύνηση των ρόλων και τη λειτουργία μεμονωμένων γονιδίων που αποτελεί πρωταρχικό επίκεντρο της μοριακής βιολογίας.

Ο πρωταρχικός στόχος της γονιδιωματικής έρευνας στον φαρμακευτικό κλάδο στη δεκαετία του 1990 ήταν να προσδιορίσει όχι μόνο νέους μοριακούς στόχους, αλλά και να είναι η πρώτη που θα αποκτήσει δικαιώματα ιδιοκτησίας . Η γονιδιωματική διερευνά νέες ευκαιρίες για την ανακάλυψη του φαρμάκου, ιδίως μέσω τεχνολογιών όπως υψηλής απόδοσης αλληλουχίας και χαρακτηρισμό των εκφραζόμενων ανθρώπινων γονιδίων.

Η γνώση όλων των ανθρώπινων γονιδίων και των λειτουργιών τους, μπορεί να επιτρέψει αποτελεσματικά μέτρα πρόληψης. Η αιτία των κοινών θανατηφόρων ασθενειών έχει αναγνωριστεί από τη γονιδιωματική και δείχνει τη δυνατότητα να εντοπίσει τα άτομα που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα σε μια δεδομένη νόσο πολύ πριν η εν λόγω νόσο γίνει εμφανής. Έχει θετικά επηρεάσει τη στρατηγική της έρευνας φαρμάκων και τις διαδικασίες ανάπτυξης- ανακάλυψης φαρμάκων. Η διαδικασία έχει γίνει απλούστερη και οικονομικότερη. Περαιτέρω καινοτομίες σε αυτό τον τομέα αναμένονται, οι οποίες θα πρέπει να πάνε την έρευνα ανακάλυψης φαρμάκων σε ένα νέο επίπεδο. Το σχήμα 2 απεικονίζει τη δυνητική συμβολή της γονιδιωματικής στη βελτίωση της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων.

Η φαρμακογονιδιωματική έχει τις ρίζες της στον τομέα της φαρμακογενετικής. Ενώ η φαρμακογενετική είναι η μελέτη της σύνδεσης ανάμεσα στο γενότυπο ενός ατόμου και την ικανότητα του ατόμου να μεταβολίσει μια ξένη ένωση.





**ΣΧ. 2 :Γονιδιωματική στην κλινική ανάπτυξη**

Η φαρμακογονιδιωματική έχει ένα αρκετά ευρύ πεδίο εφαρμογής, και είναι παρόμοια με τη μοριακή ιατρική, με στόχο τον εντοπισμό, την παρακολούθηση και τη θεραπεία των μοριακών αιτιών της νόσου. Διάφορες τεχνολογίες της γονιδιωματικής, όπως η γονιδιακή αλληλουχία, στατιστική γενετική και ανάλυση γονιδιακής έκφρασης χρησιμοποιούνται για τα φάρμακα στην κλινική ανάπτυξη και στις δοκιμές.

Δεδομένου ότι πολλές ασθένειες αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα ενός δικτύου γονιδίων που αποτυγχάνει να εκτελεστεί σωστά, η φαρμακογονιδιωματική μπορεί να προσδιορίσει το γονίδιο ή τον τόπο που εμπλέκονται στον καθορισμό της αποκρισιμότητας σε ένα δεδομένο φάρμακο. Με τον τρόπο αυτό, ο γενετικός χαρακτηρισμός των πληθυσμών των ασθενών γίνεται αναπόσπαστο μέρος της διαδικασίας ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκων. Ο κύριος στόχος της γονιδιωματικής και φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική έρευνα και κλινική ιατρική είναι ότι η νόσος θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί σύμφωνα με τους γενετικούς και ειδικούς ατομικούς δείκτες, επιλέγοντας φάρμακα και δοσολογίες που έχουν βελτιστοποιηθεί για μεμονωμένους ασθενείς.

Εφαρμόζοντας την φαρμακογονιδιωματική στην προκλινική ρύθμιση, μπορεί κανείς να αρχίσει τη διαλογή των ενώσεων με τη μικρότερη διακύμανση μεταξύ των ατόμων. Όταν έχει επιλεγεί το γονίδιο στόχος, η ένωση που λειτουργεί καλύτερα συνολικά εναντίον όλων των υποτύπων επιλέγεται.

Η γονιδιωματική μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να απομακρύνουμε πιθανές αρνητικές συνέπειες πριν από την κλινική χρήση των φαρμάκων. Για παράδειγμα, το πρότυπο έκφρασης γονιδίου για το συκώτι ενός ζώου με τη χορήγηση ενός φαρμάκου μπορεί να δείξει αν οι γονιδιακοί οδοί που σχετίζονται με την τοξικότητα έχουν ενεργοποιηθεί. Διακυμάνσεις στα επίπεδα της γονιδιακής έκφρασης μπορούν να αποδειχθούν εξίσου χρήσιμες με τις γενετικές παραλλαγές στην πρόβλεψη των αποκρίσεων των φαρμάκων σε οποιοδήποτε κλινικό –διαγνωστικό στάδιο. Τα δεδομένα της φαρμακογενετικής είναι ζωτικής σημασίας κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης μιας ένωσης με “στενό” θεραπευτικό δείκτη.

Σημαντικά ζητήματα σε προκλινικό επίπεδο πρέπει συνήθως να αντιμετωπιστούν.

Προβλήματα ιατρικής χημείας, ανάπτυξης φαρμάκων με την κατάλληλη απορρόφηση, μεταβολισμού, κατανομής, και προφίλ εξάλειψης εξακολουθούν να έχουν μια εμπειρική βάση. Παρ'όλα αυτά, φάρμακα μικρών μορίων που κατευθύνονται προς τους στόχους που ανακαλύφθηκαν από τη γονιδιωματική μπορεί σύντομα να αντιπροσωπεύουν μια μεγάλη πλειοψηφία των φαρμάκων που εισάγονται στην αγορά.

Η φαρμακογονιδιωματική ωφελεί πολλά στάδια της κλινικής ανάπτυξης των φαρμάκων. Θα επηρεάσει σημαντικά το σχεδιασμό της δοκιμής, κυρίως μέσω της βελτίωσης των κριτηρίων ένταξης / αποκλεισμού και της πιο αποτελεσματικής αξιολόγησης των αντιδράσεων των ασθενών. Κατά τη διάρκεια προκλινικών μελετών, τα γονίδια που συνδέονται με το μεταβολισμό του φαρμάκου θα μπορούσαν να υποβληθούν σε γονοτυπική ανάλυση σε ασθενείς που έχουν προσληφθεί για δοκιμές φάσης I. Κάθε γονότυπος που συσχετίζεται με δυσμενείς επιπτώσεις θα μπορούσε στη συνέχεια να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό σχετικών ασθενειών σε επακόλουθες δοκιμές. Επιπλέον, αν τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που συλλέγονται κατά τη διάρκεια των δοκιμών φάσης I, πολυμορφισμοί στο γονίδιο στόχο του φαρμάκου θα μπορούσαν να αποτυπωθούν στη φάση I και να εκτιμηθεί κατά πόσον συνδέονται με παρενέργειες ή με παραλλαγές της απόκρισης του φαρμάκου. Η ανάλυση αυτή θα μπορούσε προφανώς να βελτιωθεί περαιτέρω σε δοκιμές φάσης II, επιτρέποντας στις εταιρείες να αναλαμβάνουν μελέτες φάσης III σε μια υποομάδα ασθενών που ανταποκρίνεται και εμφανίζει λιγότερες παρενέργειες. Τα προκύπτοντα φάρμακα θα αναμένονταν όχι μόνο να έχουν καλύτερη αποτελεσματικότητα, αλλά και μια καλύτερη ασφάλεια προφίλ. Στο κλινικό επίπεδο, ενώ τα συμπτώματα της νόσου θα μπορούσαν να φαίνονται ότι είναι ομοιόμορφα, διακυμάνσεις από άτομα σε άτομα σε αυτά τα πολυγονιδιακά δίκτυα μπορεί να τα κάνει θεραπευτικά για ορισμένα άτομα και ταξικά για άλλα. Η μεταβολή στο γονίδιο μπορεί να συσχετισθεί με διαφορικές αποκρίσεις στο ίδιο φάρμακο "ηγέτη" από τη φαρμακογονιδιωματική, έτσι ελπίζοντας να επιταχύνει δραματικά τη νέα ανακάλυψη φαρμάκων, με τον καθορισμό ειδικών πληθυσμών που θα ωφεληθούν από ένα φάρμακο. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να μεγιστοποιήσει την ιατρική χρησιμότητα των υφιστάμενων φαρμακευτικών προϊόντων και θα μπορούσε επίσης να διασώσει "νεκρά" φάρμακα. Πολλά προϊόντα που έχουν αποτύχει τα τελευταία χρόνια στα τελικά στάδια των κλινικών δοκιμών μπορεί σε αναδρομική ανάλυση να είναι αποτελεσματικά σε υποομάδες ασθενών, αν και εκείνη την εποχή, δεν υπήρχε σαφής τρόπος αναγνώρισης αυτών των κλινικών υποσυνόλων. Κατά συνέπεια, οι παραδοσιακές προσεγγίσεις που επικεντρώνονται στις μεγάλες ομάδες των ασθενών με διάγνωση (Π.χ. νόσος του Alzheimer) μπορεί να χρειαστεί να είναι με πολύ μεγαλύτερη ακρίβεια διαιρεμένες σε υποομάδες ασθενών που μπορεί να έχουν παραδοσιακά οριστεί επιδεκτικοί σε θεραπεία με βάση ένα συγκεκριμένο μοριακό στόχο. Αυτές οι φαρμακογονιδιωματικές εξελίξεις θα πρέπει να οδηγήσουν σε μικρότερες, πιο γρήγορες και οικονομικά αποδοτικές δοκιμές, και τελικά σε περισσότερο ατομικά εστιασμένα και αποτελεσματικά θεραπευτικά μέσα. Αρκετές τεχνολογίες με βάση τη γονιδιωματική έχουν ήδη επηρεάσει την ανάπτυξη των φαρμάκων, συμβάλλοντας στον προσδιορισμό νέων στόχων, παροχή πληροφοριών για τον σχεδιασμό μέσω H/Y "ηγετικών" ενώσεων και επικύρωση του στόχου μέσα από τα μοντέλα της νόσου και την προγνωστική τοξικολογία. Κατά συνέπεια, "omics" τεχνολογίες συμβάλλουν σε όλα τα στάδια της ανάπτυξης φαρμάκων, από τον προσδιορισμό στόχου στην επικύρωση στόχου. Η αναγνώριση στόχου βασίζεται σε μοριακές πληροφορίες που προέρχονται

από αλληλουχίες γονιδιώματος και πρωτεϊνικές δομές.

Συνολικά, οι φαρμακογονιδιωματικές προσεγγίσεις προσφέρουν ενδιαφέρουσες προοπτικές για το μοριακό σχεδιασμό και την ανάπτυξη των περισσότερων ειδικών φαρμάκων με σημαντικά οφέλη για τους ασθενείς.

Με την εφαρμογή της γονιδιωματικής τεχνολογίας, οι εταιρείες μπορούν κατά μέσο όρο να εξοικονομήσουν περίπου 300 εκατ. δολάρια για δύο έτη για κάθε φάρμακο, σε μεγάλο βαθμό, ως αποτέλεσμα της αύξησης της αποδοτικότητας. Οι τρέχουσες ερευνητικές δραστηριότητες αποσκοπούν στη μετάβαση πέρα από την περιοχή της αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος για να επεκτείνουν τον κατάλογο των αναγνωρισμένων πρωτεϊνών και γονιδίων. Αυτό, σε τελική ανάλυση, αναμένεται να βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της νόσου και στην ανάπτυξη των αντίστοιχων θεραπειών.

### **Γονιδιωματική και αναγνώριση στόχου**

Η γονιδιωματική προσπαθεί να δώσει μια πιο σφαιρική προσέγγιση σε βιολογικά προβλήματα, αντικαθιστώντας τη λογική της προσέγγισης «ένα γονίδιο τη φορά» η οποία δεν μπορεί να αποκαλύψει την πλήρη ποικιλία και την πολυπλοκότητα της γονιδιακής έκφρασης.

Το πεδίο έχει οδηγηθεί από την ανάπτυξη υψηλής απόδοσης ανάλυση της αλληλουχίας DNA (και αυξημένη υπολογιστική ισχύ) με αποτέλεσμα την εξάπλωση των δημόσιων και ιδιωτικών βάσεων δεδομένων που περιέχουν πλήρεις και μερικές αλληλουχίες των θηλαστικών, φυτών και μικροοργανισμών. Ο απώτερος στόχος της κάθε βάσης δεδομένων γονιδιακής ακολουθίας είναι να είναι σε θέση να αποθηκεύονται και να ανακτούνται πληροφορίες σχετικά με τα γονίδια πλήρους μήκους (και κατ'επέκταση, πλήρους μήκους πρωτεΐνες και ρυθμιστικές περιοχές για παράγοντα μεταγραφής κ.λπ.), αλλά αυτή ήταν μια αργή διαδικασία. Η ταχεία βελτίωση στον τομέα της τεχνολογίας αλληλουχίας, και στη συνέχεια η μείωση του κόστους και η αύξηση της απόδοσης, έχει ως αποτέλεσμα την επέκταση των δημόσιων βάσεων δεδομένων και την εμφάνιση των ιδιωτικών βάσεων δεδομένων για εμπορικούς σκοπούς. Η ώθηση που έδωσε η τελευταία έχει βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της συνολικής στρατηγικής προσέγγισης, καθώς και έχει αναζωογονήσει τις δημόσιες επιχειρήσεις της γονιδιωματικής. Από το 1992, η ικανότητα για τον προσδιορισμό cDNA αντιγράφων του mRNA (εκφρασμένες ετικέτες αλληλουχίας, EST) σε αντίθεση με την αναμονή για την ολόκληρη γονιδιωματική αλληλουχία ενός οργανισμού, έχει οδηγήσει στη δημιουργία χιλιάδων θραυσμάτων γονιδίου για χρήση τους με μικροσυστοιχίες και σχετιζόμενες τεχνολογίες. Επιπλέον, πολλά νέα γονίδια έχουν ανακαλυφθεί επί τη βάσει της βιολογικής δραστηριότητας των κωδικοποιημένων πρωτεϊνών τους.

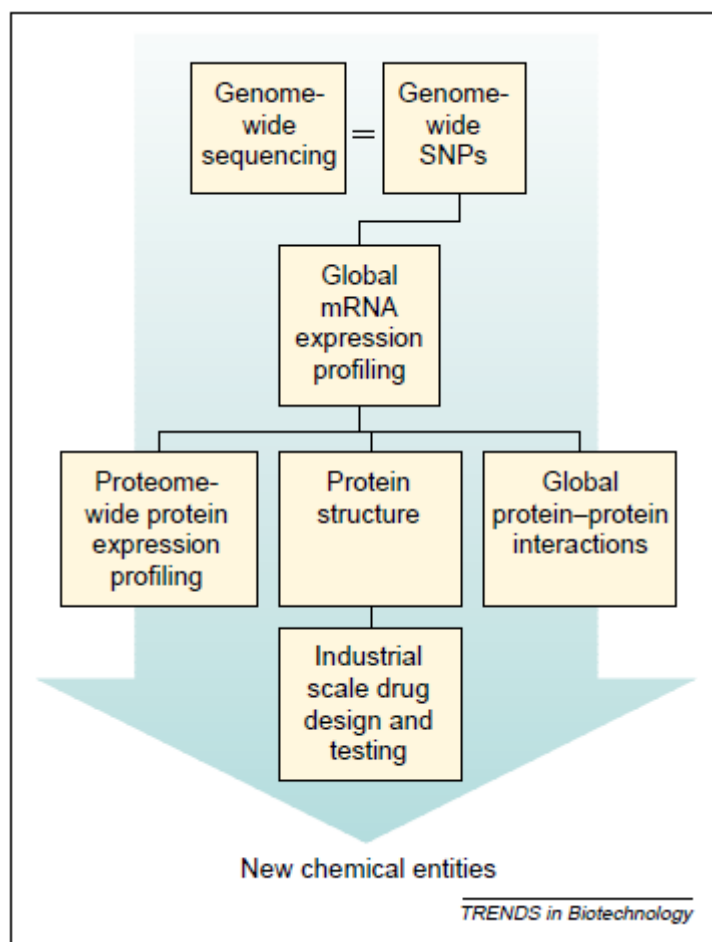
Για κάποιους οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου, η κορυφή της αλληλουχίας EST έχει επιτευχθεί και ο δρόμος είναι ανοιχτός για την αναθεώρηση του αρχικού στόχου της δημιουργίας ενός καταλόγου των γονιδίων πλήρους μήκους.

Οι πρόσφατες δημοσιεύσεις ορόσημο στην αλληλουχία του ανθρώπινου γονιδιώματος δείχνουν ότι ο συνολικός αριθμός των ανθρώπινων γονιδίων είναι πιθανόν να είναι στην περιοχή των 35000. Ως εκ τούτου, η αναμενόμενη

ποικιλομορφία της έκφρασης των γονιδίων είναι πιθανόν να προέρχεται από εναλλακτικό μάτισμα του mRNA. Αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό για να δημιουργηθούν λειτουργικά διαφορετικές πρωτεΐνες από ένα μόνο γονίδιο, ένα τέτοιο παράδειγμα είναι ο υποδοχέας ντοπαμίνης .

Αρκετές εταιρείες έχουν αναγνωρίσει τη σημασία του θέματος του εναλλακτικού ματίσματος σε βιολογική και φαρμακευτική έρευνα και προσφέρουν τη δυνατότητα να ψάξουν για γνωστές και πιθανές παραλλαγές ματίσματος στις βάσεις δεδομένων τους, για των ανθρώπινα γονίδια.

*Η ανακάλυψη των φαρμάκων ,ως γραμμή συναρμολόγησης, βασισμένων στη βιοτεχνολογία. Το σχήμα δείχνει τα συστατικά της ανακάλυψης φαρμάκων με βάση τη γονιδιωματική και συνδεδεμένων οργανισμών. Αρχικά έχουμε την ανάλυση ακολουθίας νουκλεοτιδίων που παρέχει τη βάση της αναγνώρισης γονιδίων και γενετική ανάλυση χρησιμοποιώντας πολυμορφισμούς μονών νουκλεοτιδίων (SNPs). Αυτό ακολουθείται από έκφραση ανάλυσης mRNA και πρωτεΐνης για τον προσδιορισμό της διανομής του γονιδίου του ενδιαφέροντος των κυττάρων και ιστών στην υγιή και ασθενή κατάσταση. Η δομή της πρωτεΐνης που μας ενδιαφέρει είναι αποφασισμένη να παράσχει ένα πλαίσιο για τις ανακαλύψεις μικρών μορίων μέσω in silico σχεδιασμού. Επιπλέον, η σύνδεση του στόχου με άλλες πρωτεΐνες σε λειτουργικά σύμπλοκα μπορεί να προσθέσει αξία στην ανάλυση.*



## Ο ρόλος της Πρωτεομικής στην ανάπτυξη φαρμάκων

Οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της εφαρμοσμένης γονιδιωματικής βοήθησε στην διαδικασία ταυτοποίησης στόχου, αφού αφέθηκε για διαλογή υψηλής απόδοσης εκφρασμένων γονιδίων. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει μια φτωχή συσχέτιση μεταξύ της ρύθμισης των μεταγραφών και των πραγματικών ποσοτήτων πρωτεΐνης. Οι λόγοι για αυτό είναι ότι η ανάλυση του γονιδιώματος δεν αντιπροσωπεύει τις μετα-μεταφραστικές διεργασίες, όπως τροποποιήσεις πρωτεΐνης και διάσπαση πρωτεϊνών. Ως εκ τούτου, οι μέθοδοι που εφαρμόζονται στη διαδικασία ανακάλυψης φαρμάκων άρχισαν να μετατοπίζονται από την γονιδιωματική στην πρωτεομική. Η πρωτεομική είναι μεγάλης κλίμακας μελέτη των πρωτεϊνών, ιδιαίτερα των δομών και λειτουργιών. Οι πρωτεΐνες είναι ζωτικής σημασίας μέρη των ζωντανών οργανισμών, αφού είναι τα κύρια συστατικά της φυσιολογικής μεταβολικής οδού των κυττάρων.

Ο όρος «πρωτεωμική» επινοήθηκε για πρώτη φορά το 1997 ώστε να γίνει ένας παραλληλισμός με την γονιδιωματική. Η λέξη "πρωτέωμα" είναι ένα μείγμα «πρωτεΐνης» και «γονιδιώματος», και επινοήθηκε από τον Marc Wilkins το 1994, ενώ εργάζοταν πάνω στην ιδέα ως διδακτορικός σπουδαστής. Πρωτεωμική είναι μια τεχνολογική πλατφόρμα που κερδίζει διαδεδομένη χρήση στην ανακάλυψη φαρμάκων και την ανάπτυξη φαρμακευτικών προγραμμάτων. Παρέχει αποτελεσματικά μέσα για τον εντοπισμό βιοδεικτών που έχουν τη δυνατότητα να βελτιώσουν τη λήψη αποφάσεων γύρω από τα θέματα αποτελεσματικότητας των φαρμάκων και ασφάλειας με βάση τα δεδομένα που προκύπτουν από τη μελέτη των βασικών ιστών και την ανακάλυψη και κατάλληλη αξιοποίηση των βιοδεικτών.

Με τη συσσώρευση μεγάλων ποσοτήτων αλληλουχιών DNA σε βάσεις δεδομένων, οι ερευνητές συνειδητοποιούν ότι μόνο με τις πλήρεις αλληλουχίες των γονιδιωμάτων δεν είναι δυνατό να φωτιστούν οι βιολογικές λειτουργίες. Ένα κύτταρο συνήθως εξαρτάται από ένα πλήθος μεταβολικών και ρυθμιστικών μονοπατιών για την επιβίωσή του. Δεν υπάρχει αυστηρή γραμμική σχέση μεταξύ γονιδίων και του συμπληρώματος της πρωτεΐνης ή του πρωτεώματος ενός κυττάρου. Η πρωτεωμική είναι συμπληρωματική στον τομέα της γονιδιωματικής, διότι εστιάζει στα προϊόντα των γονιδίων, τα οποία είναι οι δραστικοί παράγοντες στα κύτταρα. Για το λόγο αυτό, η πρωτεωμική άμεσα συμβάλλει στην ανάπτυξη φαρμάκων, καθώς όλα τα φάρμακα κατευθύνονται εναντίον πρωτεϊνών.

Οι τεχνικές μέτρησης πρωτεϊνών ταξινομούνται ανάλογα με το αν γνωρίζουμε ή όχι τη δομή της εκάστοτε πρωτεΐνης που μετράμε. Μερικά παραδείγματα φαίνονται στο παρακάτω σχήμα.



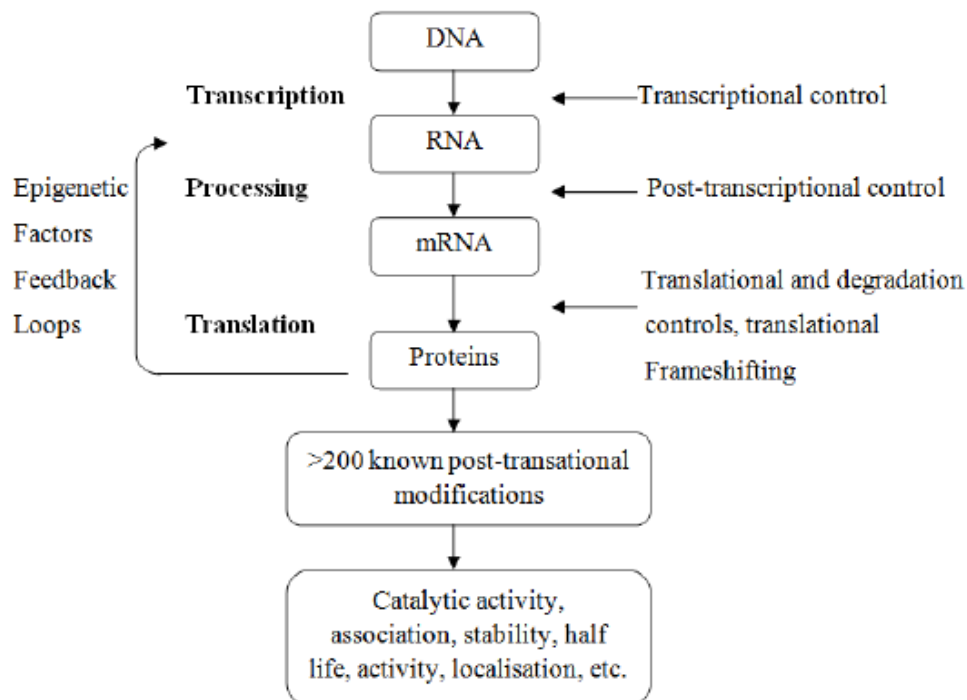
Table 1: Genomics and proteomics are synergetic [20]

Type of Information	Biological Carrier	Field of Application
Gene Sequence Data	DNA	GENOMICS
Gene Expression Data	RNA	
Gene Product Data	PROTEIN	PROTEOMICS
Protein Function Data		

### Γονιδιωματική και πρωτεωμική είναι συνεργικές

Οι πρωτεΐνες είναι η λειτουργική έξοδος του κυττάρου και, ως εκ τούτου θα μπορούσε να αναμένεται να παρέχουν πιο σχετικές πληροφορίες. Η έκφραση ή λειτουργία των πρωτεϊνών ρυθμίζεται σε πολλά σημεία από τη μεταγραφή στην μετα-μετάφραση, η οποία γενικώς δεν μπορεί να προβλεφθεί από την ανάλυση των νουκλεϊνικών οξέων και μόνο. Υπάρχει φτωχή συσχέτιση μεταξύ της αφθονίας του mRNA που μεταγράφεται από το DNA και τις αντίστοιχες πρωτεΐνες που μεταφράζονται από το mRNA και η μεταγραφή μπορεί να ματιστεί σε διάφορους τρόπους για να αποδώσει διαφορετικές μορφές πρωτεΐνης. Εκτεταμένες αλλαγές μπορεί επίσης να εισαχθούν κατά τη διάρκεια ή μετά την "μετάφραση" (για παράδειγμα η πρόσθεση συγκεκριμένων πλευρικών αλυσίδων υδατανθράκων ή φωσφορυλίωση οδηγεί σε πολλαπλά προϊόντα πρωτεΐνης από ένα μόνο γονίδιο.)

Προκαταρκτικές μελέτες υποδεικνύουν ένα μέσο αριθμό μορφών πρωτεΐνης ανά γονίδιο από ένα έως δύο σε βακτήρια, τρία σε ζυμομύκητες, και τρία με περισσότερα από έξι για τους ανθρώπους. Κατά συνέπεια, το ανθρώπινο σώμα μπορεί να περιέχει περισσότερες από μισό εκατομμύριο τροποποιημένες πρωτεΐνες. Ο τρόπος με τον οποίο η έκφραση του γονιδίου και της πρωτεΐνης μπορεί να ρυθμιστεί ή να τροποποιηθεί από την μεταγραφή στη μετα-μεταγραφή εκφράζεται στο παρακάτω σχήμα .



Η ανάπτυξη φαρμάκων γενικά βασίζεται γύρω από την επιθυμία να αυξορρυθμίζουμε ή να ρυθμίζουμε προς τα κάτω μια συγκεκριμένη δραστηριότητα που εμπλέκεται στην παθογένεση της νόσου ή σχετίζεται με τη θεραπεία των παρενεργειών. Τα περισσότερα φάρμακα ασκούν τις επιδράσεις τους στις πρωτεΐνες. Η στρατηγική της εργασίας μπροστά από το γονίδιο έχει χρησιμοποιηθεί: μια συγκεκριμένη γενετική αλλοίωση ταυτοποιείται και οι προκύπτουσες αλλαγές στην πρωτεϊνική δομή, τη λειτουργία, την έκφραση καταγράφονται έτσι ώστε ένα φάρμακο να εξουδετερώσει ή να διορθώσει τέτοιες εκτροπές. Ένα παράδειγμα είναι η ανάπτυξη ενός αναστολέα της κινάσης τυροσίνης BCR-ABL σε χρόνια μυελογενή λευχαιμία.

Η πρωτεωμική έχει κερδίσει μεγάλη προσοχή ως πλατφόρμα ανάπτυξης φαρμάκων, επειδή οι διεργασίες της νόσου και οι θεραπείες συχνά εκδηλώνονται στο επίπεδο της πρωτεΐνης. Τα φάρμακα θα έπρεπε να παράγουν πρωτεϊνικές επιδράσεις έκφρασης και, ως εκ τούτου, το πρότυπο των πρωτεϊνικών αλλαγών μετά την εφαρμογή του φαρμάκου θα δώσει πληροφορίες σχετικά με το μηχανισμό της δράσης, είτε για θεραπευτικές ή για τοξικολογικές επιδράσεις. Διάφορα φάρμακα θα μπορούσαν να συγκριθούν και να ομαδοποιηθούν ανάλογα με το σήμα τους στις μεταβολικές οδούς. Οι παρενέργειες μπορεί επίσης να περιγραφούν, αν πρόσθετες πρωτεΐνες εμπλέκονται. Η συσχέτιση της δυναμικής έκφρασης ενός πρωτεώματος και οι φυσιολογικές αλλαγές που σχετίζονται με μια υγιή ή νοσηρή κατάσταση μπορεί να μας βοηθήσουν να:

- υποστηρίξουμε την κατανόηση των μηχανισμών της νόσου,
- σχεδιάσουμε νέους τρόπους για την ανακάλυψη και την επικύρωσή της
- κατασκευάσουμε μοντέλα ασθενειών,
- εντοπίσουμε νέους διαγνωστικούς δείκτες,
- προσδιορίσουμε πιθανούς θεραπευτικούς στόχους,
- βελτιστοποιήσουμε “ηγετικές” ενώσεις για κλινική ανάπτυξη,
- χαρακτηρίσουμε τις επιδράσεις των φαρμάκων,
- μελετήσουμε την τοξικολογία της πρωτεΐνης

Οι Blackstock και Weir προτείνουν ότι η φαρμακευτική πρωτεωμική, για επικύρωση στόχου, διασπάται στην πρωτεωμική έκφραση και χαρτογράφηση κυττάρων ή την αλληλεπίδραση πρωτεωμικής, όπου το καθένα έχει ξεχωριστό ρόλο στην συνολική διαδικασία ανακάλυψης φαρμάκων.

Η πρωτεωμική κυτταρικής χαρτογράφησης έχει ένα πιο καθορισμένο στόχο από τη μελέτη των αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης με πρωτεΐνη όπως το συστηματικό χαρακτηρισμό των συστατικών των συμπλοκών πρωτεΐνης και τη δημιουργία ενός χάρτη κυτταρικών οδών και αλληλεπιδράσεων που μπορεί να είναι σημαντικές, είτε στην πορεία μιας ασθένειας ή στο μηχανισμό δράσης του φαρμάκου. Με τη χρήση συγκεκριμένων αντισωμάτων ή τεχνητών εισαγόμενων "ετικέτων", συγκεκριμένες πρωτεΐνες μπορεί να απομονωθούν και τυχόν συναφείς πρωτεΐνες μπορούν να προσδιοριστούν γρήγορα με φασματομετρία μάζας.

Η πρωτεωμική θα διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη βιοϊατρική έρευνα και θα έχει σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη της διάγνωσης και των θεραπευτικών προϊόντων, στον καρκίνο, στην καρδιά και σε μελλοντικές μολυσματικές ασθένειες. Σαφώς, η γονιδιωματική και η πρωτεωμική προσέγγιση αλληλοσυμπληρώνονται από την άποψη των παραγόμενων πληροφοριών και τα σχετικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματά τους. Η σύγχρονη ανακάλυψη των φαρμάκων είναι μια άκρως ανταγωνιστική διαδικασία. Απαιτούμενο είναι η κατανόηση της βιοχημείας και η ρύθμιση κατάλληλης πρωτεϊνικής οδού προκειμένου να βρεθεί η καλύτερη δυνατότητα να παρέμβει.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Σε αντίθεση με τους παράγοντες που χορηγούνται σε ασθενείς σε "κλινικούς πολέμους", η διαδικασία της ανακάλυψης φαρμάκων δεν είναι μια περιοριστική σειρά από βήματα. Οι κίνδυνοι είναι υψηλοί και υπάρχουν μεγάλα χρονοδιαγράμματα να περάσουν πριν να γίνει γνωστό εάν ένα υποψήφιο φάρμακο θα πετύχει ή θα αποτύχει. Σε κάθε βήμα της διαδικασίας ανακάλυψης φαρμάκων συχνά υπάρχει περιθώριο για ευελιξία στην ερμηνεία, η οποία μετά από πολλά βήματα είναι αθροιστική. Ο φαρμακευτικές εταιρείες που είναι πιθανότερο να επιτύχουν σε αυτό το περιβάλλον είναι εκείνες που είναι σε θέση να πάρουν συνειδητές ακριβείς αποφάσεις μέσα σε μια επιταχυνόμενη διαδικασία.

Η επανάσταση στη γονιδιωματική έχει επηρεάσει πολύ θετικά αυτά τα θέματα και τώρα έχει ένα ισχυρό νέο συνεργάτη την πρωτεωμική. Η ικανότητά τους να αναλάβουν την παγκόσμια ανάλυση των πρωτεϊνών από ευρεία ποικιλόμορφα βιολογικά συστήματα και να αναλύσουν αυτά με ένα υψηλής απόδοσης συστηματικό τρόπο, θα προσθέσει μια σημαντική νέα διάσταση στην ανακάλυψη φαρμάκων. Κάθε στάδιο της διαδικασίας από την ανακάλυψη στόχου στις κλινικές δοκιμές είναι προσβάσιμο στην πρωτεωμική, που συχνά παρέχει μοναδικά δεδομένα. Χρησιμοποιώντας το συνδυασμό γονιδιωματικής και πρωτεωμικής ανάλυσης, οι επιστήμονες μπορούν να δουν τώρα κάθε διάσταση της βιολογικής εστίασής τους, από τα γονίδια, mRNA, πρωτεΐνες και τον υποκυτταρικό εντοπισμό τους. Αυτό θα βοηθήσει σε μεγάλο βαθμό την κατανόησή μας για τη θεμελιώδη μηχανιστική βάση των ανθρώπινων ασθενειών



και θα επιτρέψει νέες , βελτιωμένες και ταχύτερες στρατηγικές ανακάλυψης φαρμάκων που πρέπει να εφαρμοστούν.

### **Βιβλιογραφία**

1. J.Martin. Η πρωτεομική ως μια σημαντική νέα τεχνολογία για το φάρμακο διαδικασία ανακάλυψης. Ανακάλυψη φαρμάκων
2. Sweeny K. Τεχνολογικές τάσεις στην ανακάλυψη φαρμάκων και ανάπτυξης: Συνέπειες για την ανάπτυξη των φαρμακευτική βιομηχανία.
3. Personalized medicine:revolutionizing drug discovery and patient care Vol.19,No12 December 2001(article)
4. Use of genomics and proteomics in pharmaceutical drug discovery and development, Sharma Neha, Harikumar S.L.,2013 (article)
5. Disease proteomics,Nature publishing group,2003 (article)